

Disertación endocrina de la preeclampsia y propuesta de una hipótesis

BERNARDO AGUDELO

Se propone que la facies androgenizada en las embarazadas podría servir como elemento clínico para la búsqueda de la preeclampsia, con el fin de lograr un enfoque preventivo. El balance de las prostaglandinas vasodilatadoras y vasoconstrictoras es, en último término, responsable del control de la presión arterial en la gestante. Para ello se debe lograr un adecuado equilibrio en la producción de hormonas gestacionales; de ellas parece ser fundamental la dihidroprogesterona que se obtiene a través de la acción de la enzima 5-alfa reductasa. En el metabolismo de los andrógenos esta enzima cumple un papel único al transformar los andrógenos circulantes en la hormona trófica, la dihidrotestosterona. La hipótesis propone que la utilización androgénica de la enzima 5-alfa reductasa durante la gestación alteraría la producción de dihidroprogesterona con lo cual crearía un desequilibrio entre las diferentes hormonas y, finalmente, entre las prostaglandinas.

PALABRAS CLAVE

HIPERTENSION

EMBARAZO ANDROGENOS PREECLAMPSIA

INTRODUCCION

La hipertensión inducida por el embarazo es considerada la enfermedad de las teorías. Ello obedece a su compleja fisiopatología. El enfoque que se le ha dado ha sido curativo, ya que cuando se manifiesta clínicamente han tenido lugar eventos fisiopatológicos importantes que consumen las reservas funcionales (1-3). El enfoque preventivo, que busca disminuir la incidencia y prevenir las complicaciones, no ha sido el más fructífero.

Los diferentes enfoques clínicos y terapéuticos se suman a una variedad de criterios diagnósticos para una enfermedad que es responsable de altos índices de morbimortalidad materno-fetal (4-8), primera causa de letalidad perinatal y segunda de mortalidad

DR. BERNARDO AGUDELO, Profesor Asistente, Depto. de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

materna. La clasificación adoptada por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud es una de las aproximaciones más reales al fenómeno y se adopta como criterio de evaluación para el estudio y conocimiento de la entidad patológica más importante asociada a la gestación (8).

La frecuencia real de la enfermedad fluctúa entre 7% y 15% de las embarazadas (4-7,9) pero, según la OMS, sólo algunos estudios pueden utilizarse confiablemente (8); en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín se detectó preeclampsia, durante 1982, en 4.2% de los casos (10) y en el Hospital Universitario del Valle ocupó el segundo lugar con una frecuencia de 10.6% (11).

OBSERVACION Y MOTIVACION.

En la literatura sobre los trastornos hipertensivos del embarazo, se consigna una serie de factores de riesgo que permiten al clínico insistir en la búsqueda de la entidad (4,5,8). Algunos de ellos han sido sustentados por la investigación, entre ellos: la nuliparidad (74% de las pacientes); el antecedente de preeclampsia e hipertensión crónica en la familia principalmente en la madre (25-35% de las hijas desarrollan la enfermedad); la edad del primer embarazo con picos en los extremos de la vida reproductiva; los trastornos metabólicos (hasta 50% de las pacientes diabéticas desarrollan preeclampsia).

Con base en la observación clínica diaria he recopilado en las pacientes preeclámpticas una serie de rasgos físicos que, reunidos, conforman una facies útil para ayudar a determinar el riesgo de presentación de la enfermedad; ellos son: aspecto pícnico, tendencia obesa, pómulos y arcos superciliares gruesos, cejas y cabellos abundantes con tendencia seboreica, nariz ancha en su base con aletas abiertas y punta redonda, labios gruesos y carnosos. La piel de matices mestizos o negroides, grasosa, de poros resaltados, frecuentemente acompañados de acné seboreico o cicatrices de lesiones peripuberales. El cabello puede presentar tendencia hipertricoide o haber hirsutismo evidente.

Homologando esta descripción con los síndromes de hiperandrogenemia en la mujer, parecería evidente encontrar alguna relación endocrina con la gestación. Apoyado en esta observación y con el fin de aportar un elemento clínico que ayude en la búsqueda

de la entidad he elaborado la hipótesis de la **Facies androgenizada de la paciente preeclámptica.**

HIPOTESIS DE TRABAJO

1. Las pacientes que presentan manifestaciones andrógenicas tienen mayor riesgo de desarrollar algún trastorno hipertensivo durante la gestación.

2. Cuando una paciente tiene un efecto de estimulación positiva sobre la unidad pilosebácea (por exceso de hormonas androgénicas o por sensibilidad de los receptores y órganos eferentes) la inducción de la enzima 5-alfa reductasa es tal que altera su acción sobre el metabolismo de la progesterona durante la gestación y favorece la evolución del trastorno hipertensivo.

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

A Adaptación vascular durante la gestación: durante los dos primeros trimestres del embarazo hay una disminución de la presión arterial, principalmente la diastólica; el nadir se alcanza en las semanas 24-28 y se retorna a los valores preembarazo hacia el final de la gestación (7). Esto se logra por diferentes medios:

-Incremento aproximado de 45% en el volumen plasmático, mediado por el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), que alcanza el máximo en las semanas 30-34 (3).

-Aumento de la frecuencia cardíaca hasta de 32% con un máximo hacia la semana 32.

-Disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar (2,4,7); ésta obedece fundamentalmente a cambios de la pared muscular de los vasos, mediados por la progesterona (Pr) y a alteración en la regulación autónoma vascular en respuesta a los cambios de posición, con disminución progresiva de la acción presora a la Angiotensina II (At II) (1,2) mediada por diferentes factores.

El SRAA regula el volumen sanguíneo, la osmolaridad plasmática y el tono vasomotor (7,12). Su acción se inicia en mayor medida en la mácula densa renal, al disminuir la presión de perfusión de la arteriola aferente o la concentración de sodio plasmático. La Renina actúa como enzima sobre el angiotensinógeno plasmático produciendo Angiotensina I (At I); ésta, al pasar por el pulmón, se transforma en At

II a través de la acción de la enzima convertidora. La At II es uno de los vasoconstrictores más potentes que se conocen; sus acciones son: aumentar la vasoconstricción arteriolar; aumentar el retorno venoso por venoconstricción; disminuir el flujo plasmático renal y la presión de filtración con lo que se estimula la retención intrarrenal de líquidos y sodio y, en la corteza suprarrenal, activar la síntesis de aldosterona.

En la gestación normal aumentan desde el principio las concentraciones de Renina, At y Aldosterona (Al) y la actividad de la Renina plasmática (1-3,9,13,14). Estos incrementos se logran fundamentalmente porque los estrógenos inducen en el hígado la síntesis de proteínas, entre ellas el Angiotensinógeno (Atg). A pesar de estos cambios la embarazada normal manifiesta refractariedad a los efectos presores de la At debido a los siguientes hechos:

a. La disminución de los receptores de At II (2,3,7,14-16) por el mecanismo de "regulación hacia abajo".

b. El equilibrio entre la producción de Bradikina (Bk) (potente vasodilatador de origen vascular e inhibidor competitivo de la conversión de At I a At II) y de At II. La Bk estimula la producción de Prostaglandina-E2 (Pg-E2) y de Prostaglandina-I2 (Pg-I2) de acción vasodilatadora (9).

c. El equilibrio entre la acción de Pg vasodilatadoras y vasoconstrictoras que es el mecanismo de control más importante de la presión arterial durante la gestación (2-4,7,9,17-21). La Pg I2 (Prostaciclina) (Pc) se produce en el endotelio vascular, tiene acción local y sistémica y es potente como vasodilatador y antiagregante plaquetario; tolera la degradación pulmonar, puede actuar sistémicamente como hormona y es un excelente protector endotelial y celular (13). En el embarazo "normal" aumenta la síntesis de Pg-I2 aproximadamente cinco veces el valor preembarazo, medida por su metabolito urinario el 2-3 Dinor-6 Keto Pg F1 α (18-20,22). Entre sus diversas funciones, además de regular el efecto presor de la At II (2,22,23), es capaz de inducir la natriuresis y estimular la liberación de renina (24), conservar dilatadas al máximo las arterias espirales del útero garantizando un flujo intervelloso adecuado (22),

impedir la agregación plaquetaria y regular la acción del Tromboxano A2 (Tx-A2) con lo cual se logran vasodilatación y perfusión adecuadas (18). El Tx-A2, producido en las plaquetas a partir del ácido araquidónico, es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario, actúa sólo localmente (autacoide) y se degrada rápido. En la gestación "normal" se producen grandes cantidades de Pg-I2 y de Tx-A2 en la decidua y en la placenta. El efecto protector del embarazo depende en forma predominante de la relación Tx-A2/Pg-I2. El flujo intervelloso es inversamente proporcional a esta relación (22). Además la At II estimula la producción uterina de Pg-I2 y Pg-E2, ambas potentes vasodilatadoras (3,24).

d. Los efectos de los esteroides placentarios, el Estradiol (E2) y la Pr: las concentraciones crecientes de Pr facilitan la adaptación de los tejidos maternos a la gestación (disminución del tono miométrial y vascular y del rechazo inmunológico, cambios fisiológicos vitales como respiración, sueño, temperatura y apetito y, en forma especial, regulación del sistema cardiovascular, adaptando la circulación para permitir aumento de la perfusión y control de la respuesta vasomotora) (3,7,25).

La Pr puede cumplir estas funciones de diferentes formas:

1. Tiene propiedades antimineralocorticoides ocupando los receptores de la Al (3,26-28); este bloqueo tiene servocontrol con el SRAA.

2. Durante el embarazo la Pr se metaboliza por dos medios enzimáticos, a saber:

-El sistema de la 21-hidroxilasa, que transforma la Pr en 11-Desoxicorticosterona (DOCA) precursora de la Al (3,7,28). La concentración de DOCA en la gestación se eleva hasta 1.200 veces (3,29,30); por este mecanismo se retienen sodio y agua con lo cual se elevaría la presión arterial a no ser por la existencia de mecanismos reguladores, como la cantidad de DOCA sulfatada en el feto (31), la acción antimineralocorticoide de la propia Pr (26,27,29) y los reguladores del tono (Pg I2 y E2 y las Bk).

La actividad de la 21-hidroxilasa en el embarazo es independiente de la ACTH (30,31) y realiza su función extra-adrenal al parecer en el riñón materno

Servocontrol es el mecanismo de autorregulación hormonal por medio del cual una hormona estimula o disminuye la producción de receptores celulares o su propia producción, según el nivel de hormona circulante

(26,27,29,31-33) y en parte en el fetal (33). El aumento de los estrógenos parece ser el encargado de inducir la actividad de la 21-hidroxilasa renal materna (33), función que no depende del sexo fetal ni se afecta por los niveles circulantes de sus precursores, la Pr y Pregnenolona (27).

-La vía de la 5-alfa reductasa, a través de la cual la Pr es 5-alfa reducida durante la gestación, formando el 5-alfa Pregnano-3,20 beta-diona (Pregnandioli o 5-alfa Dihidroprogesterona) (5-alfa DHP). Este metabolito aumenta progresivamente en el embarazo normal como la Pr (29,34). Es responsable de desarrollar resistencia vascular a la At II; Everett (35) demostró en 1978 que en mujeres grávidas destinadas a sufrir preeclampsia, la infusión de la 5-alfa-DHP restaura la refractariedad a la At II. Los niveles circulantes de la 5-alfa-DHP son similares en las embarazadas normales y las que desarrollan preeclampsia; sin embargo, no parece que sea el valor absoluto de la 5-alfa-DHP el responsable de la acción protectora sino la relación entre la Pr y la 5-alfa-DHP (Pr/5-alfa-DHP) (34). La 5-alfa reductasa se encuentra en diferentes tejidos (unidad pilosebácea, tejido graso, piel genital, hígado, próstata, riñón, cerebro y placenta) (24,35,36); es una enzima de acción heterogénea que cumple sus funciones de acuerdo con el tejido donde se encuentra (24,26). Es incrementada por sus sustratos en forma dosis-dependiente, así: Dihidrotestosterona (Dht) > Testosterona (Te) > Pr (24,36,37). La enzima extragenital es inducida por los andrógenos circulantes, es mayor en hombres y su inducción enzimática es mediada por la presencia de receptores androgénicos (37-39). La Pr y la 5-alfa-DHP compiten por los receptores de la 5-alfa reductasa, pero sus efectos son antagónicos de la acción de los andrógenos, a los cuales muestra mayor afección (Dht y Te) (24,39-42). McCormick en 1981, analizando placentas de diferentes estadios gestacionales, midió los receptores androgénicos y encontró que la placenta humana los tiene en gran cantidad y que se unen en el orden 5-alfa-Dht > Te > Pr > Estradiol. Además, encontró correlación entre el sexo fetal y el número de receptores androgénicos (varones más de 10 y mujeres menos de 10 fmol/ml) (42).

La actividad de la 5-alfa reductasa puede evaluarse confiablemente a través de su metabolito urinario

el glucurónido 3-alfa-androstandiol (3-alfa-DIOL-glucurónido) (24,43-47).

3. Los estrógenos aumentan la síntesis de Pg-E2 y de Pg-I2, por mediación del SRAA al aumentar la síntesis de Atg (3). La Pr en la placenta disminuye la producción de Pg-I2 como fenómeno autocrino de regulación local (21).

B. Fisiopatología del hiperandrogenismo

Hatch en 1981 (41) definió el hirsutismo como el "crecimiento moderadamente excesivo de vellos de patrón masculino, con notable engrosamiento, sobre áreas del cuerpo que son relativamente sensibles a los andrógenos y donde normalmente hay poco vello en la mujer".

El órgano efector, responsable de las manifestaciones androgénicas es la **unidad pilosebácea** (UPS). Funciona como una glándula endocrina, metabolizando andrógenos débiles como la Deshidroepiandrosterona y su forma sulfato (DHEA y DHEA-S) y el Androstenediol, para formar andrógenos fuertes como la delta 4-Androstenediona, la Te y la Dihidrotestosterona (29,38,41,48-50). La Dhte es el andrógeno más potente, con una elevadísima afinidad por el receptor y acción 2.5 veces superior a la de la Te; además, es el principal inductor de la 5-alfa reductasa (24,37-39,41,44).

La mujer deriva los andrógenos de tres fuentes: de la suprarrenal, que produce la DHEA y la DHEA-S y delta-4 Androstenediona (20% del total), considerados andrógenos débiles, y la Te (50% del total secretado); del ovario, que secreta 50% del total de Te y 80% de la delta-4 Androstenediona, que periféricamente va a formar Te; de la conversión periférica en la grasa, el músculo, el hígado y la piel, donde se forma la mayor parte de la Te circulante a partir de la delta-4 Androstenediona y por acción de la 5-alfa reductasa se forma la 5-alfa DHT (29,41,43,48).

En los estados de hiperandrogenismo varios factores influyen en la acción hormonal (35-38,51,52):

- Los niveles de hormonas androgénicas circulantes.
- La relación andrógeno/globulina transportadora que determina la disponibilidad de la hormona libre.
- La presencia de receptores celulares adecuados.
- La actividad y capacidad de inducción de la enzima 5-alfa reductasa en la célula.
- Los factores competitivos por la unión celular.
- La respuesta nuclear al complejo hormona-receptor.

Las entidades clínicas que producen hirsutismo en la mujer son: el hirsutismo idiopático, los síndromes de androgenización ovárica, las hiperplasias suprarrenales congénitas y causas infrecuentes como tumores, drogas y síndromes endocrinos.

El hirsutismo idiopático y el acné común pospuberal son los cuadros clínicos más frecuentes. El primero, definido como el aumento de 3-alfa-androstan 5-alfa, 17 beta Diol (ADIOL), con valores normales de andrógenos y sin trastornos ováricos (47,53) obedece a mayor sensibilidad hormonal o puede ser reflejo de un fenómeno adrenal oculto con tasas de aclaramiento aceleradas (47,52).

El hirsutismo hiperandrogénico de origen ovárico es la causa principal de hirsutismo no idiopático (38,41,54): las pacientes tienen elevación de la Te libre. Vermesh sugirió que el hiperandrogenismo ovárico puede inducir defectos enzimáticos adrenales sutiles de la 21 hidroxilasa y la 11 beta-hidroxilasa (54). Los fenómenos que explican este hiperandrogenismo ovárico son el síndrome de ovario poliquístico tipos I o II, la hipertecosis ovárica y la hiperplasia del estroma (55).

Las hiperplasias suprarrenales congénitas de aparición tardía explican muchas formas clínicas antes no aclaradas (29,41,43,48). La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa es la causa principal (90%); su transmisión es recesiva autosómica y frecuentemente se acompaña de marcadores de HLA-B14 y el AW33 (24). Su frecuencia entre las mujeres hirsutas varía de 1.2% a 30%. Se caracteriza por el aumento de la 17-alfa Hidroxiprogesterona (29,38,43,48,50).

Las otras formas de bloqueo enzimático adrenal son, en su orden: la deficiencia de la 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (43,50) y la de la 11 beta-hidroxilasa que es rara.

La obesidad, como entidad aislada, puede acompañarse de hiperandrogenismo sin ser parte de un síndrome de poliquistosis ovárica. Hay dos formas de obesidad: la debida a hiperplasia de las células grasas, que cursa con andrógenos circulantes elevados o normales y sin efectos androgénicos y la de origen dietético, en la que hay hipertrofia de la célula grasa con limitación metabólica en la transformación de los andrógenos; se estimula así la 5-alfa reductasa de la UPS lo que se refleja en efectos androgénicos importantes (46). Se ha descrito el síndrome de hipertriosis -

acanthosis nigricans - resistencia a la insulina (56); ésta última parece ser mediada por los mismos andrógenos circulantes que bloquean los receptores de la hormona.

C. Fisiopatología de la preeclampsia

La pérdida de la tolerancia a los efectos presores de la At II y de otras aminas se inicia muy precozmente en la gestación. Gant (1) demostró que las pacientes que van a desarrollar HIE tienen mayor sensibilidad a la infusión de At II que las embarazadas de evolución normal o las no embarazadas y manifiestan elevación de la presión arterial. Esta situación puede desarrollarse desde la semana 18 a 22 de la gestación de modo que cuando se evidencia la elevación de la presión ya han ocurrido eventos adaptativos y de consumo de las reservas fisiológicas. El **equilibrio** entre los elementos reguladores y los desencadenantes de la hipertensión es el punto fundamental para que la gestante se adapte adecuadamente a los cambios fisiológicos de esta época de su vida; por lo tanto, una vez que se inclina la balanza se evidencia el desorden en la autorregulación; los diferentes componentes de la mediación hormonal cumplen con objetivos específicos que regulan o descontrolan el sistema de equilibrio fisiológico. Sus funciones durante la gestación son:

1. **Estrógenos:** a) Inducción enzimática hepática con aumento del Angiotensinógeno, sustrato de la Renina. b) Inducción de la síntesis de Pg E2 y Pg I2. c) Estímulo del tono del músculo liso. d) Inducción de la 21 hidroxilasa renal.

2. **Progesterona:** a) Efecto diurético - natriurético (antialdosterona competitivo). b) Inhibe la síntesis de Pg I2 y estimula la de Pg F2-alfa en la placenta y la decidua. c) Produce dos metabolitos de finalidad antagónica (DOCA y DHP). d) Relaja la musculatura lisa.

3. **Desoxicorticosterona:** Precursora del SRAA.

4. **5-alfa dihidroprogesterona:** Efecto de anti At II.

5. **Prostaglandina I2 (Prostaciclina):** Vasodilatadora y antiagregante plaquetaria.

6. **Tromboxano A2:** Vasoconstrictor y agregante plaquetario.

7. **Prostaglandina E2:** a) Vasodilatadora. b) Aumenta la perfusión placentaria.

8. **Prostaglandina F2-alfa:** a) ¿Vasoconstrictor?. b) Uterotónica.

9. **Angiotensina II:** Vasoconstrictora potente.

10. **Bradikina:** a) Vasodilatadora potente. b) Inhibidora competitiva de la enzima convertidora de At I en At II.

En HIE la balanza se inclina hacia el lado de los factores que favorecen el vasoespasmo y, por lo tanto, hacia la **pérdida de la refractariedad a la At II.**

DESARROLLO DE LA HIPOTESIS

Las pacientes con cambios androgénicos de cualquier tipo tienen aumentada la sensibilidad de sus receptores androgénicos y de la 5-alfa reductasa en la UPS y en otras áreas metabólicas como el hígado, la grasa y posiblemente la placenta. Durante la gestación se desarrollan diferentes mecanismos que tienden a elevar la presión arterial y otros que corrigen esta tendencia.

La Pr produce dos metabolitos gestacionales, la DOCA y la 5-alfa DHP, de cuyo equilibrio dependerá el control del tono vasomotor. Debido a la mayor afección de la 5-alfa reductasa por los andrógenos DHT, Te y delta-4 Androstenediona, se reduce la disponibilidad de receptores androgénicos o su sensibilidad al efecto de la Pr y por lo tanto su sometimiento a la acción de la 5-alfa reductasa; en consecuencia aumentan la Pr tisular y circulante, con lo cual se ejerce una acción anti-Pg I2 (autocrina) y se aumenta el sustrato hacia la vía de la 21-hidroxilasa; se disminuye entonces la producción o la disponibilidad de 5-alfa Dihidroprogesterona con lo cual se favorece la acción vasoconstrictora de la At II. El aumento de sustrato hacia la vía de la 21-hidroxilasa favorece el aumento de DOCA. El SRAA se descontrola en su biorregulación al aumentar la acción de la At II; se induce vasoespasmo que en el riñón y posiblemente en la placenta disminuye la producción de renina como mecanismo compensatorio. Al aumentar la relación Pr/estrógenos, se alteraría la acción reguladora de éstos, disminuiría la producción de Atg y de Pg I2 con lo cual se favorecería la acción del Tx A2, aunque no su producción y disminuirían las bradikinas (que se encuentran en equilibrio con la At II).

Como resultado final se produce un desequilibrio entre los factores reguladores y estimuladores con lo cual se presenta vasoespasmo que conduce a isquemia de ciertos órganos vitales para el desarrollo de la gestación (riñón, hígado, unidad feto-placentaria, cerebro); se cierra así un círculo

vicioso que consume paulatinamente las reservas maternas hasta que por su agotamiento aparece la hipertensión arterial.

ENFOQUE PREVENTIVO

Se han intentado diferentes medidas con el fin de prevenir el desarrollo de la preeclampsia en las pacientes de riesgo.

Uno de los mecanismos más comprometidos en la pérdida de la refractariedad, es el aumento de la relación entre la Pc y el Tx (4,7,17,20-23): cuando ello ocurre disminuye la reactividad vascular a la At II (refractariedad). Todos los mecanismos que intervienen en esta relación regulan en mayor o menor forma la prevención de la preeclampsia por autocontrol.

El ácido acetilsalicílico inhibe en forma irreversible la síntesis de prostaglandinas, por acetilación de la ciclooxigenasa plaquetaria, con lo cual disminuye la producción de Tx A2. Dosis bajas de esta droga bloquean la síntesis de Tx pero no la de prostaglandinas fetales ni la de Pg I2 materna (18,20,22,57-60). Por esto algunos autores recomiendan el uso de ácido acetil salicílico desde el segundo trimestre de la gestación, con disminución notable de la frecuencia de preeclampsia (57). Otros agregan el dipiridamol como antiagregante plaquetario (bloqueador de la síntesis de Tx).

Dombrowski analizó en 1986 (61) 85 pacientes asmáticas que recibían teofilina (inhibidora de la fosfodiesterasa, aumenta el AMP_c) y las comparó con 68, también asmáticas, sin tratamiento; encontró que en el primer grupo sólo una paciente desarrolló preeclampsia mientras en el otro la desarrollaron seis. La teofilina interfiere en la agregación plaquetaria a través del AMP_c. Se han intentado otros enfoques terapéuticos modificando la dieta (62): si se dan ácidos grasos poliinsaturados se aumenta la síntesis de ácido alfa-linoleico, precursor del ácido araquidónico; se entra en la síntesis de las prostaglandinas Omega 3 o trienoicas: se forman Pgl3 en vez de Pgl2 y TX-A3 en vez de Tx-A2. Se sabe que la Pg I3 conserva las propiedades vasodilatadoras y antiagregantes de la Pg I2; en cambio el Tx A3 pierde las funciones biológicas poco beneficiosas del Tx-A2 (17,63). El aumento en la dieta de pescado y sus derivados, ricos en ácido eicosapentanoico, favorecería la relación Pg I3/Tx A3, sin actividad biológica el segundo; para lograr dichos efectos benéficos se

requieren 10 gm diarios del ácido; a pesar de esto se recomienda su equivalente dietético: tres porciones semanales de pescado (63).

Kawasaki (64) investigó el efecto del suplemento de calcio en la dieta de 22 embarazadas desde la semana 20 hasta el término: obtuvo una frecuencia final de preeclampsia de sólo 4.5% en los casos contra 21.9% en los controles; observó además una disminución notable de la sensibilidad a la angiotensina.

SUMMARY

ENDOCRINE DISSERTATION ON PREECLAMPSIA AND PROPOSAL OF A HYPOTHESIS

The hypothesis that an androgenized facies in a pregnant woman could serve as a clinical clue for the search of preeclampsia, making it possible to apply a preventive approach is proposed. The balance between dilator and constrictor prostaglandins controls blood pressure during pregnancy; to keep such a balance an adequate equilibrium in the production of hormones, particularly dihydroprogesterone (DHP), is necessary. DHP is obtained through the action of 5-alpha reductase, which in androgen metabolism has the unique role of transforming circulating androgens into the trophic hormone dihydrotestosterone. The hypothesis proposes that androgenic utilization of 5-alpha reductase during pregnancy could alter the production of DHP, generating a lack of equilibrium among the various hormones, prostaglandins included.

BIBLIOGRAFIA

1. GANT NE, CHAND S, WHALLEY PJ, et al. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 854-860.
2. GANT NE. Embarazo e hipertensión. In: Seminarios de perinatología. Buenos Aires: Panamericana, 1980: 175.
3. CHERRY SH, BERKOWITZ RL, KASE NG, et al. Medical, surgical, and gynecological complications of pregnancy. 3th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1985.

4. ZUSPAN FP. Hipertensión y enfermedad renal en el embarazo. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 4: 1021-1158.
5. GOMEZ PJA. Enfermedad hipertensiva del embarazo. Toxemia gravídica, gestosis. Barcelona: Salvat, 1983: 236.
6. ARIAS F. High-risk pregnancy and delivery. St. Louis: Mosby, 1984: 91-120.
7. CREASY R, RESNIK R. Maternal-fetal medicine: principles and practice. Philadelphia: Saunders, 1984: 703-752.
8. OMS. Trastornos hipertensivos del embarazo. Serie de informes técnicos 758. Ginebra: 1987.
9. GOLDKRAND JW, FUENTES AM. The relation of angiotensin converting enzyme to the pregnancy induced hypertension-preeclampsia syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 742-800.
10. JUBIZ A, LONDOÑO FJL. Morbimortalidad perinatal. *Rev Col Obstet Gynecol* 1984; 35: 440-464.
11. QUINTERO JCA, RODRIGUEZ J, MUÑOZ R, et al. Clínica de riesgo obstétrico. Hospital Universitario del Valle. Cali. *Rev Col Obstet Gynecol* 1985; 36: 24-33.
12. GUYTON AG. Tratado de fisiología médica. 5 ed. México: Interamericana, 1977.
13. FRIEDMAN SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 122-137.
14. SIDDIQI TA, AUSTIN JE, HOLROYD JC, et al. Modulation of angiotensin II pressor responsiveness by circulating level of angiotensin II in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 458-464.
15. SIDDIQI TA, KOENING BB, CLARK KE. Pregnancy causes a decrease in the number and affinity of myometrial angiotensin II receptors. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 820-824.
16. GUNTHER S, GIMBRONE MA, ALEXANDER RW, et al. Identification and characterization of the high affinity vascular angiotensin II receptor in rat mesenteric artery. *Circ Res* 1980; 47: 278-286.
17. KAPPA P, UHARI M, NIKKARI T, et al. Dietary fatty acids and platelet thromboxane production in puerperal women and their offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 146-149.
18. FITZGERALD DI, ENTMAN SS, MULLOY K, et al. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75: 956-963.
19. GODDMAN RP, KILLAM AP, BRASH AR, et al. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 817-822.
20. YLIKORKALA O, PEKONEN F, VIINIKKA L, et al. Renal prostacyclin and thromboxane in normotensive and preeclamptic pregnant women and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1307-1312.
21. WALSH SW. Progesterone and estradiol production by normal and preeclamptic placentas. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 222-226.
22. MAKILA UM, JOUPPIA P, KIRKINEN P, et al. Placental thromboxane and prostacyclin in the regulation of placental blood flow. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 537-540.
23. EVERETT RB, WORLEY RJ, McDONALD PC, et al. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on pressor response to angiotensin II in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 1007-1010.
24. FELIG D, BAXTER JD, BROADUS AE, et al. Endocrinology and metabolism. 2 ed. New York: Mc Graw-Hill, 1987: 1855.
25. KNOBIL E, NEIL JD. The physiology of reproduction. Vol II. New York: Raven-Press, 1988: 2085.

26. OTTOSON UB, CARLSTROM K, DAMBER JE, et al. Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxycorticosterone after oral and parenteral administration. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 1111-1119.
27. ANTONIPILLAS I, MOGHISSI E, HAWKS D, et al. The origin of plasma deoxycorticosterone in men and in women during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 56: 93-98.
28. LEITCHER SB, JACOBS LS. Normal gestation and diminished androgen responsiveness in an untreated patient with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 1976; 42: 575-582.
29. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG, et al. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 4ed. Baltimore: William-Wilkins, 1989: 668.
30. PARKER CR, EVERETT RB, WHALLEY PJ, et al. Hormone production during pregnancy in the primigravid patient. II. Plasma levels of DOCA throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 626-631.
31. NOLTEN WE, HOLT LH, RUECKERT. Deoxycorticosterone in normal pregnancy. III. Evidence of a fetal source of deoxycorticosterone. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 477-482.
32. WINKEL CA, PARKER CR, SIMPSON ER, et al. Production rate of DOCA in women during the follicular and luteal phases of the ovarian cycle: the role of extraadrenal 21-hydroxylation of circulating progesterone in DOCA production. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980; 51: 1354-1358.
33. PARKER CR, CUTRER S, CASEY ML, et al. Concentrations of deoxycorticosterone, doxycorticosterone sulfate and progesterone in maternal venous serum and umbilical arterial and venous sera. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 427-432.
34. PARKER CR Jr, EVERETT RB, QUIRK JG, et al. Hormone production during pregnancy in the primigravid patient. I. Plasma levels of progesterone and 5- α pregnane-3,20-dione throughout pregnancy of normal women and women who develop pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 778-782.
35. EVERETT RB, WORLEY RJ, McDONALD PC, et al. Modification of vascular responsiveness to angiotensin II in pregnant women by intravenously infused 5- α -dihydroprogesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 352-357.
36. SERAFINI P, ABLAN F, LOBO RA, et al. 5- α reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 60: 349-355.
37. MOWSZOWICZ I, MELANITOU E, KIRCHHOFFER MO, et al. Dihydrotestosterone stimulates 5- α reductase activity in pubic skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 56: 320-325.
38. MAUVAIS-JARVIS P, WARE RS, LABRIE F, et al. Medicina de la reproducción. Ginecología endocrinológica. Barcelona: Toray, 1984: 493.
39. WRIGHT F. Antagonist action of dihydroprogesterone on the formation of the specific dihydrotestosterone-cytoplasmic complex in rat ventral prostate. *J Steroid Biochem* 1979; 10: 419-425.
40. KIRSCHNER MA, SAMOJLIK E, SZMAL E, et al. Clinical usefulness of plasma androstenediol glucuronide measurements in women with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1987; 65: 597-601.
41. HATCH R. Hirsutism: implications, etiology and management. *Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-820.
42. McCORMICK PD, RAZEL AJ, SPELSBERG TC, et al. Evidence for an androgen receptor in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 8-13.
43. BRODIE BL, WENTZ AC. Late onset congenital adrenal hyperplasia: a gynecologist's perspective. *Fertil Steril* 1987; 48: 175-188.
44. GREEP N, HOOPES M, HORTON R, et al. Androstenediol glucuronide plasma clearance and production rates in normal and hirsute women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986; 62: 22-27.
45. KUTTENN F, COUILLIN P, GIRARD F, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985; 313: 224-231.
46. SAMOJLIK E, KIRSCHNER MA, SILBER D, et al. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984; 59: 949-954.
47. BOVALLOUCHE A, BRERAULT JL, FIET J, et al. Evidence for adrenal and/or ovarian dysfunction as a possible etiology of idiopathic hirsutism. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 57-62.
48. YEN SSC, JAFFE RB. Reproductive endocrinology. 2 ed. Philadelphia: Saunders, 1986: 806.
49. MAGRINI G, EBINER JR, BURCKHARDT P, et al. Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1976; 43: 944-947.
50. PANG S, LERNER AJ, STONER E, et al. Late onset adrenal steroid 3- β hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and post-pubertal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 60: 428-439.
51. ODLING V, CARLSTROM K, MICHAELSSON G, et al. Plasma androgenic activity in women with acne vulgaris and in healthy girls before, during and after puberty. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 243-249.
52. MOORE A, MAGEE F, CUNNINGHAM S, et al. Adrenal abnormalities in the idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol* 1983; 18: 391-399.
53. THOMAS JP, OAKE RJ. Androgen metabolism in the skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1974; 38: 19-22.
54. VERMESH M, SILVA PD, ROSEN GF, et al. Effect of androgen on adrenal steroidogenesis in normal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; 66: 128-130.
55. YEN SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 177-195.
56. BARBIERI RL, RYAN KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiology features. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 90-101.
57. BEUFILLUS M, UZAN S, DONSIMONI R, et al. Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1: 840-842.
58. GOODLIN RC, HAUSSLEIN HO, FLEMING J. Aspirin for the treatment of recurrent toxemia. *Lancet* 1978; 2: 51.
59. CRANDON AJ, ISHERWOOD DM. Effect of aspirin on incidence of preeclampsia. *Lancet* 1979; 1: 1356.
60. RITTER JM, FARQUHAR C, RODIN A, et al. Low dose aspirin treatment in late pregnancy differentially inhibits cyclooxygenase in maternal platelets. *Prostaglandins* 1987; 34: 717-722.
61. DOMBROWSKI MP, BOTTOMS SF, BOIKE GM, et al. Incidence of preeclampsia in many asthmatic patients lower with theophylline. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 265-267.
62. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Principles of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes* 1979; 28: 1027-1030.
63. GAMBRELL RD. The Menopause. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 1987; 14: 121-141.
64. KAWASAKI N, MATSUI K, ITO M, et al. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 576-582.